**PCT** ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes 6 :
C07D 239/42, 239/46, 403/12, A61K 31/505

A1

(11) Número de publicación internacional: **WO 99/05121**

(43) Fecha de publicación internacional: 4 de Febrero de 1999 (04.02.99)

(21) Solicitud internacional: PCT/ES98/00212

(22) Fecha de la presentación internacional: 21 de Julio de 1998 (21.07.98)

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 9701627 21 de Julio de 1997 (21.07.97) ES

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo US)*: LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E–08041 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/solicitantes *(sólo US)*: CORBERA ARJONA, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E–08041 Barcelona (ES). VAÑO DOMENECH, David [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E–08041 Barcelona (ES). FRIGOLA CONSTANSA, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E–08041 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Herrero & Asociados, S.L., Alcalá, 21, S–28014 Madrid (ES).

(81) Estados designados: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

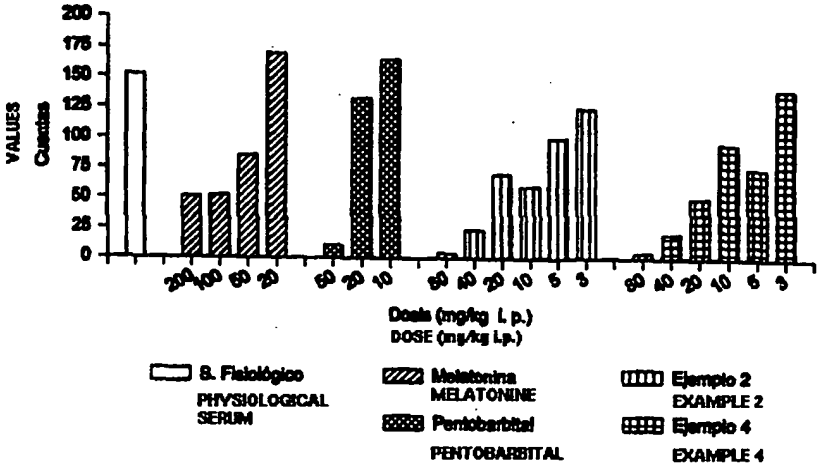
**Publicada**
*Con informe de búsqueda internacional.*

(54) Title: DERIVATIVES OF ACYL–PIPERAZINIL–PYRIMIDINS, PREPARATION THEREOF AND APPLICATION AS MEDICAMENTS

(54) Título: DERIVADOS DE ACIL–PIPERAZINIL–PIRIMIDINAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS

(57) Abstract

The derivatives of acyl–piperazinil–pyrimidins having a general formula (1), wherein X is O or S, $R_1$ is alcoxy or trifluorometyl, $R_2$ is alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl are useful for the treatment of the central nervous system. The compounds (1) wherein X is O are obtained by reaction of a derivative of pirimidin with a derivative of piperazine or by reaction of a derivative of piperazine–pyrimidin with a carboxylic acid or a salt or derivative thereof. The compounds (1) wherein X is S can be obtain by reaction of (1) wherein X is O with the Lawesson reactive or with phosphores pentalsulfide. The compounds (1) have a sedative, anticonvulsive, hypnotic or general anesthesic activity and can be used in human and/or animal medicine.



(57) Resumen

Los derivados de acil–piperazinil–pirimidinas de formula general (1), donde X es O o S; $R_1$ es alcoxi o trifluorometilo; $R_2$ es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, tienen actividad sobre el sistema nervioso central. Los compuestos (1) en los que X es O pueden obtenerse por reacción de un derivado de pirimidina con un derivado de piperazina o por reacción de un derivado de piperazinil–pirimidina con un ácido carboxílico o una sal o derivado del mismo. Los compuestos (1) en los que X es S pueden obtenerse por reacción de (1) en los que X es O con el reactivo de Lawesson o con pentasulfuro de fósforo. Los compuestos (1) tienen actividad sedante, anticonvulsivante, hipnótica o anestésica general y tiene aplicación en Medicina humano y/o veterinaria.

*UNICAMENTE PARA INFORMACION*

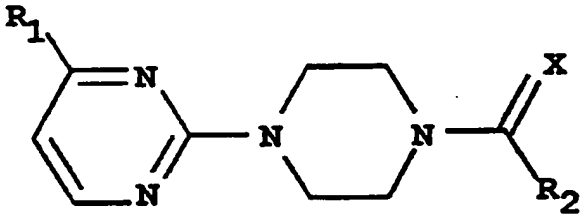
Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AL | Albania | ES | España | LS | Lesotho | SI | Eslovenia |
| AM | Armenia | FI | Finlandia | LT | Lituania | SK | Eslovaquia |
| AT | Austria | FR | Francia | LU | Luxemburgo | SN | Senegal |
| AU | Australia | GA | Gabón | LV | Letonia | SZ | Swazilandia |
| AZ | Azerbaiyán | GB | Reino Unido | MC | Mónaco | TD | Chad |
| BA | Bosnia y Herzegovina | GE | Georgia | MD | República de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tayikistán |
| BE | Bélgica | GN | Guinea | MK | Ex República Yugoslava de Macedonia | TM | Turkmenistán |
| BF | Burkina Faso | GR | Grecia | | | TR | Turquía |
| BG | Bulgaria | HU | Hungría | ML | Malí | TT | Trinidad y Tabago |
| BJ | Benin | IE | Irlanda | MN | Mongolia | UA | Ucrania |
| BR | Brasil | IL | Israel | MR | Mauritania | UG | Uganda |
| BY | Belarús | IS | Islandia | MW | Malawi | US | Estados Unidos de América |
| CA | Canadá | IT | Italia | MX | México | UZ | Uzbekistán |
| CF | República Centroafricana | JP | Japón | NE | Níger | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NL | Países Bajos | YU | Yugoslavia |
| CH | Suiza | KG | Kirguistán | NO | Noruega | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | República Popular Democrática de Corea | NZ | Nueva Zelandia | | |
| CM | Camerún | | | PL | Polonia | | |
| CN | China | KR | República de Corea | PT | Portugal | | |
| CU | Cuba | KZ | Kazakstán | RO | Rumania | | |
| CZ | República Checa | LC | Santa Lucía | RU | Federación de Rusia | | |
| DE | Alemania | LI | Liechtenstein | SD | Sudán | | |
| DK | Dinamarca | LK | Sri Lanka | SE | Suecia | | |
| EE | Estonia | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

# DERIVADOS DE ACIL-PIPERAZINIL-PIRIMIDINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevas acil-piperazinil-pirimidinas, de formula general (1), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

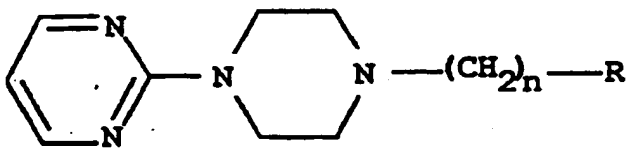


(1)

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En nuestras patentes EP 382 637 y EP 497 659 hemos descrito diversos derivados de alquil-piperazinil-pirimidinas, de fórmula general (2) con propiedades ansiolíticas y/o tranquilizantes.



(2)

Nosotros hemos descubierto ahora que la introducción de un substituyente en la posición 4 de la pirimidina y la sustitución de un radical alquilo por un radical acilo, da lugar a los nuevos compuestos de fórmula general (1), que presentan unas interesantes propiedades biológicas y que los hacen especialmente útiles para su utilización en terapéutica humana y/o veterinaria. Los compuestos objeto de esta invención son útiles como agentes con actividad en el sistema nervioso central en los mamíferos incluido el hombre. En particular, los nuevos compuestos son útiles como sedantes, anticonvulsivantes, hipnóticos y anestésicos generales.

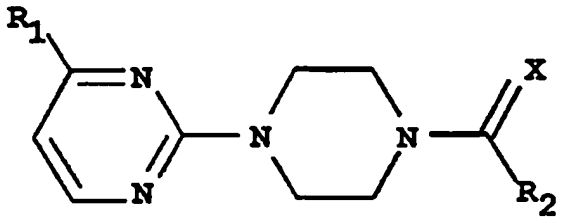
**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La Figura 1 muestra los resultados de la actividad sedante de unos compuestos de esta invención, determinada por una disminución de la actividad locomotora.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

La presente invención proporciona nuevos compuestos capaces de provocar sedación consciente, de actuar como agentes hipnóticos, anticonvulsivantes, analgésicos, relajantes musculares, antitusígenos, ansiolíticos, antipsicóticos, antidepresivos, antiisquémicos cerebrales, antimigrañosos, agentes útiles para los desórdenes del sueño, agentes para las enfermedades neurodegenerativas, para los desórdenes cognitivos y enfermedad de Alzheimer, y agentes capaces de inducir o mantener anestesia general, atendiendo a la dosis y la vía de administración.

Los compuestos objeto de la presente invención responden a la fórmula general (1)



(1)

donde

X es un átomo de oxigeno o de azufre;

R1 es un radical alcoxi $C_1$-$C_4$ o trifluorometilo;

R2 es un radical alquilo $C_1$ - $C_6$; cicloalquilo $C_3$- $C_6$ saturado; heterocicloalquilo constituido por un anillo de 3 a 6 átomos que comprende un heteroátomo seleccionado entre un átomo de oxigeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente N-substituido; fenilo opcionalmente substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; arilalquilo constituido por un grupo alquilo $C_1$ - $C_3$ substituido por un radical fenilo opcionalmente substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; heteroarilo constituido por un anillo heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 ó 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados, opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxigeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y heteroarilalquilo constituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono substituido

por un radical heteroarilo constituido por un anillo heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 o 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados, opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxigeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y sus sales fisiológicamente aceptables.

En la presente invención, el término "alcoxi" $C_1$ - $C_4$ representa un radical $OR_3$ en el que $R_3$ es una cadena carbonada saturada lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.

El término "alquilo" representa un radical derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. El término "alquilo" $C_1$ - $C_6$ representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que incluye de 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

El término "cicloalquilo" $C_3$- $C_6$ saturado representa un anillo de 3 a 6 átomos de carbono saturado, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "heterocicloalquilo" representa un anillo de 3 a 6 átomos entre los que figura un heteroátomo tal como un átomo de oxigeno o un átomo de azufre, tal como por ejemplo un radical 2-aziridinilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, o un átomo de nitrógeno N-substituido o no substituido, tal como por ejemplo 2-azetidinilo, 2-pirrolidinilo,

3-pirrolidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo o 4-piperidinilo.

El término "arilo" representa un radical fenilo no substituido o substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes tales como flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi, como por ejemplo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-acetamidofenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acetamidofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,3-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo o 2,4-dimetoxifenilo.

El término "arilalquilo" representa una cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono y que está substituido por un radical arilo, definido anteriormente como término "arilo", y que incluyen substituyentes tales como fenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, así como otros radicales en los que el anillo aromático está substituido por grupos tales como flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

El término "heteroarilo" representa un anillo heteroaromático substituido o no substituido de 5 ó 6 miembros o sistemas heteroaromáticos fusionados substituidos

o no substituidos de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxigeno o azufre, siendo los substituyentes grupos tales como flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi, como por ejemplo 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-metil-2-tienilo , 5-metil-2-tienilo , 3-metoxi-2-tienilo , 3-cloro-2-tienilo , 5-cloro-2-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 3-cloro-2-benzo[b]tienilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, quinolilo, oxazolilo y tiazolilo.

El término "heteroarilalquilo" representa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y que está substituido por un radical heteroarilo, definido anteriormente como término "heteroarilo", y que incluyen substituyentes tales como 2-tienilmetilo, 2-benzo[b]tienilmetilo y 3-(4-cloropirazolil)propilo.

Los nuevos compuestos de fórmula general (1) pueden poseer un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto pueden ser preparados como isómeros ópticos o racematos. Los racematos de los compuestos (1) pueden ser resueltos en sus isómeros ópticos por métodos convencionales, como por ejemplo separación mediante cromatografía quiral o por cristalización fraccionada de sus sales diastereoisómeras. Asimismo, también pueden obtenerse por síntesis asimétrica utilizando precursores quirales.

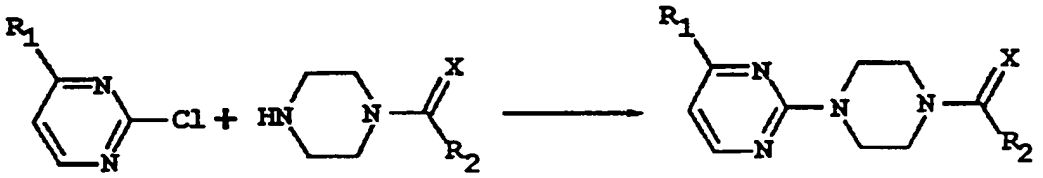
La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (1), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como cl ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos

orgánicos tales como el ácido p-toluensulfónico o metansulfónico.

Los nuevos derivados de fórmula general (1), en la cual X es un átomo de oxigeno y $R_1$ y $R_2$ tienen el significado indicado anteriormente, pueden ser preparados según los métodos A o B que se indican a continuación:

MÉTODO A:

Los compuestos de fórmula general (1) se pueden preparar por reacción del derivado de cloropirimidina (3), donde R. tiene el significado indicado anteriormente, con un derivado de piperazina de fórmula general (4)



(3) (4) (1)

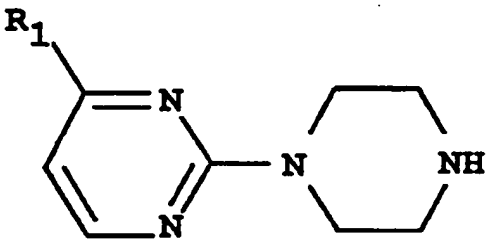
fórmula en la cual X y $R_2$ tienen el significado indicado anteriormente.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, como por ejemplo un hidrocarburo orgánico clorado tal como el diclorometano o el cloroformo, un éter lineal o cíclico tal como el 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como la piridina, dimetilsulfóxido o dimetilformamida o cualquier otro disolvente adecuado para efectuar una reacción de substitución nucleofílica aromática. La reacción se puede efectuar en presencia de una base mineral u orgánica tal como una amina alifática, preferentemente la trietilamina o la N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida

entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un periodo comprendido entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo el periodo comprendido entre los treinta minutos y las cinco horas las condiciones preferidas.

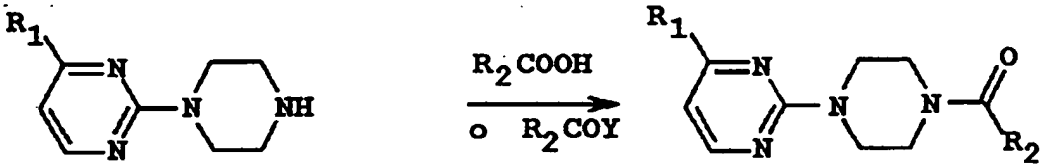
MÉTODO B:

Por reacción de la amina de fórmula (5):



(5)

en la que R1 tiene el significado indicado anteriormente con un ácido carboxílico de fórmula general $R_2COOH$ (6), en la cual R2 tiene el significado indicado anteriormente, o bien con una sal de este mismo ácido o también con un derivado reactivo $R_2COY$ (7).



(5) (1)

Ejemplos de sales incluyen sales de metales alcalinos como la sal sódica y la sal potásica, sales alcalinotérreas como la sal cálcica y la sal magnésica, la sal amónica, y sales de bases orgánicas como trietilamina, trimetilamina, piridina y picolina.

Ejemplos de derivados reactivos de fórmula general $R_2COY$ (7) en la que Y es un átomo de halógeno preferentemente un átomo de cloro o un átomo de bromo, un grupo azido ($-N_3$), un grupo 1-imidazolilo, un grupo $O-CO-R_4$, pudiendo $R_4$ ser un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo, preferentemente substituidos por uno o varios átomos de halógeno, o un grupo $OR_5$ donde $R_5$ representa un grupo aromático de uno o dos anillos substituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, 1-benzotriazolilo o N-succinimida. Asimismo, en lugar de utilizar los derivados reactivos mencionados citados anteriormente, los compuestos de fórmula general (1) pueden prepararse directamente por reacción de la amina (5) con el ácido carboxílico de fórmula general $R_2COOH$ (7), prefiriendo en este caso que la reacción proceda en presencia de reactivos de activación de grupos carbonilo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o la 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. También puede efectuarse esta reacción utilizando las carbodiimidas citadas en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida. Los ácidos de fórmula general (7) y la amina de fórmula (5) también reaccionan directamente en presencia de N,N'-carbonildiimidazol o del anhídrido del ácido propanofosfónico.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, como por ejemplo un hidrocarburo orgánico clorado tal como el diclorometano o el cloroformo, un éter lineal o cíclico como el 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como la piridina, dimetilsulfóxido o dimetilformamida o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción se puede efectuar en presencia de una base mineral u orgánica tal como una amina

alifática, preferentemente la trietilamina o la N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un periodo comprendido entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo el periodo comprendido entre los treinta minutos y las cinco horas las condiciones preferidas.

MÉTODO C:

Los nuevos derivados de fórmula general (1), en la cual X es un átomo de azufre y $R_1$ y $R_2$ tienen el significado indicado anteriormente, pueden ser preparados según el método siguiente:

Por tratamiento de un compuesto de fórmula general (1), en la que $R_1$ y $R_2$ tienen el significado indicado anteriormente y en la que X es un átomo de oxigeno, con el reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenol) -1,3,2,4-ditiadifosfaetano-2,4-disulfuro) o con pentasulfuro de fósforo, se obtienen las tioamidas correspondientes en la que X es un átomo de azufre:



La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, heptano, piridina o tetrahidrofurano. La reacción se mantiene en agitación a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un perido comprendido entre una hora y veinticuatro horas, siendo preferible efectuar la reacción a 80ºC y durante un periodo

comprendido entre una hora y dieciséis horas.

MÉTODO D:

Las sales de los compuestos de fórmula general (1) se preparan por reacción con un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con un ácido orgánico tal como el ácido p-toluensulfónico o metansulfónico en el seno de un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éter etílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización las sales correspondientes.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (1) o una de sus sales fisiológicamente aceptables. La invención también se refiere al empleo de un compuesto de fórmula general (1) y sus sales fisiológicamente aceptables en la elaboración de un medicamento con actividad sobre el sistema nervioso central en mamíferos, incluido el hombre, particularmente, en la elaboración de un medicamento con actividad sedante, anticonvulsivante, hipnótica y anestésica general.

En los ejemplos siguientes se indica la preparación de nuevos compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también algunas formas de empleo típicas para los diferentes campos de aplicación, así como fórmulas galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención.

Los ejemplos que se indican a continuación, dados a simple titulo de ilustración, no deben de ningún modo

limitar la extensión de la invención.

MÉTODO A:

Ejemplo 1. Preparación de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxi-pirimidina.

Una solución de 1,0 g (6,92 mmol) de 2-cloro-4-metoxipirimidina, 1,49 g (8,30 mmol) de 1-(2-furilcarbonil)piperazina y 1,39 g (13,84 mmol) de trietilamina en 20 mL de n-butanol se mantiene a reflujo suave durante una noche. Se evapora el disolvente a presión educida y el crudo resultante se diluye en cloroformo y se lava con agua. La fase orgánica se seca con $SO_4Na_2$ y se evapora a sequedad obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 70:30 rindiendo un aceite que solidifica en reposo. El sólido se suspende en éter de petróleo obteniéndose 1,4 g (4,86 mmol) de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.
p.f.= 85-86ºC.

MÉTODO B:

Ejemplo 3. Preparación de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazin pirimidina

Una solución de 1,0 g (5,15 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil)pirimidina y 1 mL (7,18 mmol) de trietilamina en 30 mL de $CH_2Cl_2$ se enfría a 0º C y se le adicionan lentamente 0,76 g (5,18 mmol) de cloruro de 2-tienilcarbonilo. La solución se mantiene a 0º C durante una hora y se deja subir a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con $H_20$, se seca con $SO_4Na_2$ y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se

disuelve en éter etílico cristalizando 1,0 g (3,28 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina. p.f.= 71-73ºC

Ejemplo 12. Preparación de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil) -1-piperazinnil]pirimidina.

A una solución de 1,0 g (7,81 mmol) del ácido 3-tienilcarboxílico y 1 mL (7,86 mmol) de trietilamina en 30 mL de $CH_2Cl_2$ enfriada a 0º C se le adiciona 0,84 g (7,81 mmol) de cloroformiato de etilo. La mezcla se mantiene a 0° C durante 20 minutos y se le adiciona 1,5 g (7,81 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil) pirimidina disueltos en 10 mL de $CH_2Cl_2$. Se deja subir a temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 2 horas y la fase orgánica se lava con H20, se seca con $SO_4Na_2$ y se evapora el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se trata con éter etílico rindiendo un sólido que se recristaliza de etanol/$H_2O$ obteniéndose 0,8 g (2,63 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil) 1-piperazinil]pirimidina. p.f.= 90-92ºC.

Ejemplo 20. Preparación de 2-[4-(2-indolilcarbonil) -1-pinerazinill-4-metoxipirimidina.

A una solución de 0,83 g (5,15 mmol) del ácido indol-2-carboxílico en 15 mL de THF seco se le añaden 0,83 g (5,15 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol. Después de 30 minutos se le añade una solución de 1,0 g (5,15 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil)pirimidina y se deja en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se elimina a presión reducida y se le adiciona $H_2O$, formándose un precipitado qué se filtra y seca, rindiendo 1,7 g (5,04 mmol) de 2-[4-(2-indolilcarbonil)-1-piperazinil] 4-metoxipirimidina. p.f.= 202-203º C.

MÉTODO C:

Ejemplo 54. Preparación de 4-metoxi-2- (4-tiobenzoil-1-piperazinil) pirimidina.

Se disuelven 0,56 g (1,9 mmol) de 2-(4-benzoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina en 25 mL de tolueno seco, se le adicionan 0,46 g (1,14 mmol) del reactivo de Lawesson (2,4-bis (4-metoxifenil) -1,3,2,4-ditiadifosfaetano -2,4-disulfuro) y la mezcla se calienta a 80-90ºC durante 16 horas. Se adiciona éter etílico, se lava con $H_2O$ básica y el extracto orgánico se seca con $SO_4Na_2$ y se evapora a presión reducida. El crudo resultante se cristaliza con éter etílico-éter de petróleo obteniéndose 160 mg (0,5 mmol) de 2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina. p.f.= 125-129ºC.

MÉTODO D:

Ejemplo 2. Preparación del clorhidrato de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

Se disuelve 1,0 g (3,47 mmol) de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina en acetato de etilo y se le adicionan unas gotas de solución de éter etílico/ácido clorhídrico obteniéndose un precipitado que se filtra y seca, rindiendo 1,07 9 (3,29 mmol) del clorhidrato de 2- [4-(2-furilcarbonil) -1-piperazinil] -4-metoxipirimidina. p.f.= 162-164ºC.

Ejemplo 4. Preparación del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina.

Se disuelve 1,0 g (3,29 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil] pirimidina en acetona y

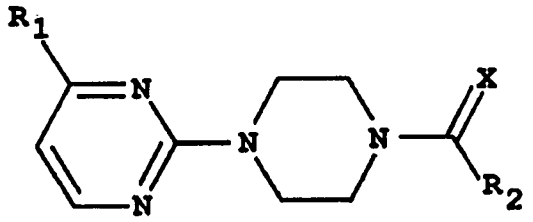
se le adicionan unas gotas de solución de etanol/ácido clorhídrico, obteniéndose un precipitado que se filtra y seca, rindiendo 1,05 g (3,08 mmol) del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil] pirimidina. p.f.= 143-145ºC.

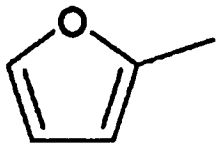
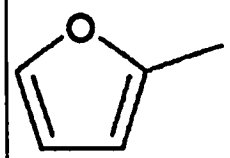
Ejemplo 13. Preparación del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina.

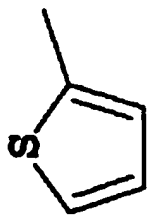
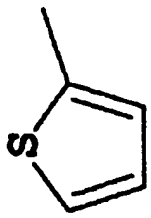
Se disuelven 0,8 g (2,63 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina en etanol, se le adiciona unas gotas de etanol/HCl y éter etílico formándose un precipitado que se filtra y seca, obteniéndose 0,6 g (1,76 mmol) del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil) -1-piperazinil] pirimidina. p.f.= 154-156ºC.

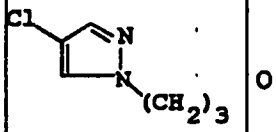
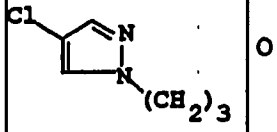
HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

**TABLA 1**

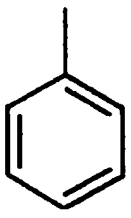
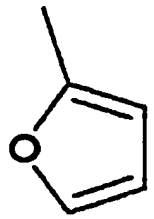


| Ej. | $R_1$ | $R_2$ | X | Base o Sal | Método | p.f.(°C) | $^1$HRMN (MHz)(Disolvente)· | IR, $cm^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $CH_3O$- |  | O | base | A | 85-86 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,90(singlete ancho, 11H), 6,04 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J=3,5 Hz, J'=1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,51 (singlete ancho, 1H) 8,07 (d, J=5,5 Hz, 1H). | (KBr) 1623,1598, 1583,1561, 1502,1439, 1264,1025. |
| 2 | $CH_3O$- |  | O | HCL | D | 162-164 | (300 MHz)(DMSO-$d_6$) 3,83 (m,4H), 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,16 (d, J=6,3 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1642, 1605, 1483, 1262. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | $CH_3O-$ |  | O | base | B | 71-73 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 3,83 (m, 4H), 3,89 (a.c., 7H, (·= 3,89, s)), 6,04 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=5,1 Hz, J'=3,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1598, 1561, 1432, 1257, 989. |
| 4 | $CH_3O-$ |  | O | HCl | D | 143-145 | (300 MHz) (DMSO-d$_6$) 3,80 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,37 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=4,9 Hz, J'=1,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=4,9 Hz, J'=1,2 Hz, 1H). 8,15 (d, J=6,5 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1637, 1614, 1597, 1484, 1437, 1409, 1210. |

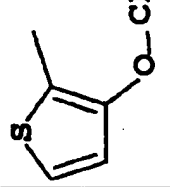
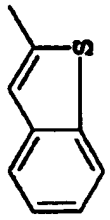
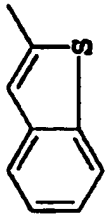
| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | $CH_3O$- | $CH_3$ | O | base | A | 119-120 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 2,15 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1654, 1595, 1561, 1423, 1345, 1249, 988. |
| 6 | $CH_3O$- |  | O | base | B | aceite | (300 MHz) ($CDCl_3$) 2,21 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,45 (m, 2h) 3,68 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (t, J=6,5 Hz, 2H), 6,03 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,7 Hz, 1H). | (film) 1651, 1644, 1588, 1470, 1339. |
| 7 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 148-149 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$) 1,98 (q, J=6,9 Hz, 2H), 2,33 (y, J=7,0 Hz, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 3,95 (s,3H), 4,10 (t, J=6,9 Hz, 2H), 6,36 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,14 (d, J=6,6 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1641, 1610, 1484, 1437, 1353, 1270, 1216. |

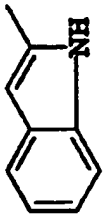
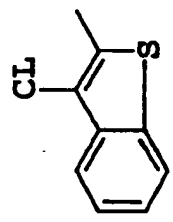
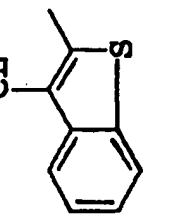
HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

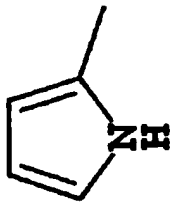
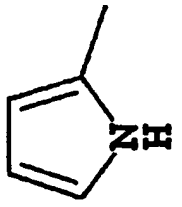
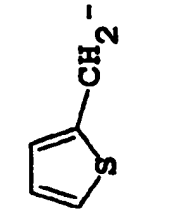
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | $CH_3O-$ |  | O | base | B | 99-102 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,52 (m, 2H), 3,73-4,00 (a.c., 9H, (·= 3,88, s)), 6,03 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 5H), 8,06 (d, J= 5,5 Hz, 1H) (KBr) 1625, 1606, 1597, 1558, 1461, 1428, 1266, 988. |
| 9 | $CH_3O-$ |  | O | base | B | 76-78 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 0,80 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 3,68-3,92 (a.c. 11H, (·= 3,89, s)), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H) 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H). (KBr) 1638, 1589, 1567, 1470, 1444 1335, 1235, 1225. |
| 10 | $CF_3-$ |  | O | base | A | 112-113 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,84-4,00 (a.c., 8H), 6,51 (dd, J= 3,5 Hz, J'= 1,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J=, 4,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J= 3,5 Hz, J'= 1,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J= 1,7 Hz, J'=1,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J= 4,8 Hz, 1H). (KBr) 1620, 1592, 1509, 1332, 1268, 1138. |

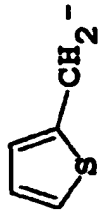
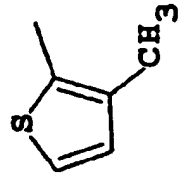
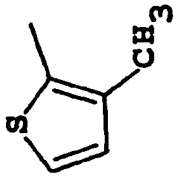
| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | $CF_3$- |  | O | base | B | 136-137 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,86 (a.c., 4H), 3,96 (a.c., 4H), 6,82 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 5,0 Hz, J'= 3,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J= 3,7 Hz, J'= 1,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 5,0 Hz, J'= 1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J= 4,8 Hz, 1H). | (KBr) 1594, 1521, 1430, 1336, 1262, 1151. |
| 12 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 90-92 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,72 (m, 4H), 3,80-3,96 (a.c., 7H, (·= 3,89, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,56 (singlete ancho, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1623, 1595, 1582, 1561. |
| 13 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 154-156 | (300 MHz) ($DMSO-d_6$) 3,66 (m, 4H), 3,87-3,92 (s, 3H), 6,32 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,63 (singlete ancho, 1H), 7,85 (singlete ancho, 1H), 8,14 (d, J= 6,1 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1642, 1617, 1598. |

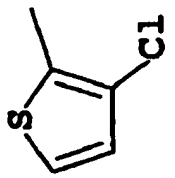
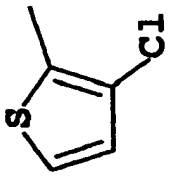
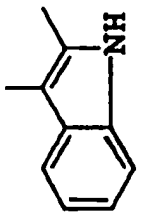
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 90-92 | (300 MHz) (CDCl3) 2,51 (s, 3H), 3,79-3,93 (a.c., 11H, (·= 3,89, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,15 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1625, 1590, 1562, 1510, 1471, 1414, 1261. |
| 15 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 115-119 | (300 MHz) (CDCl3) 2,46 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,37 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 6,84 (m, J= 3,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,4 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1641, 1615, 1602,1488, 1412, 1260. |
| 16 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 90-101 | (300 MHz) (CDCl3) 3,69 (a.c., 4H), 3,85-3,93 (a.c., 10H, (·= 3,90, dos singletes)), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1623, 1594,1656. |

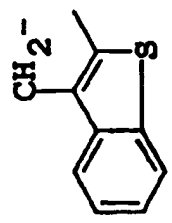
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 162-165 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$) 3,60 (a.c., 4H), 3,82-3,90 (a.c., 7H, (·= 3,88, s)), 3,94 (s, 3H), 6,33 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,3 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1640, 1610, 1479, 1442, 1406. |
| 18 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 173-174 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,86 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,42 (a.c., 2H), 7,53 (s, 1H), 7,85 (a.c., 2H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1604, 1589, 1559, 1459, 1259, 991. |
| 19 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 155-156 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$) 3,84 (m, 4H), 3,89-3,97 (a.c., 7H, (·= 3,93, s)), 6,32 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,45 (a.c., 2H), 7,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,15 (d, J= 6,3 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha) 1644, 1611, 1487. |

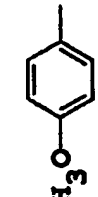
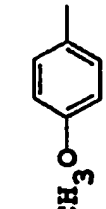
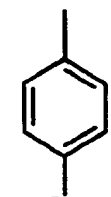
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 202-203 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,92 (s, 3H), 3,93-4,10 (a.c., 8H), 6,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 9, 42 (singlete ancho, 1H). | (KBr) 3260, 1605, 1578, 1571, 1438 1336, 1251. |
| 21 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 175-176 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,59 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,92 (m, 6H), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,50 (a.c., 2H) 7,86 (a.c., 2H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1638, 1588, 1564, 1263. |
| 22 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 164-165 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$) 3,45-4,00 (a.c., 1H, (·= 3,91, s)), 6,31 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,60 (a.c., 1H), 7,88 (m, 2H), 8,12-8,18 (a.c., 2H, (·=8,15, d, J=6,4 Hz)). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1640, 1629, 1625, 1609, 1418, 1219. |

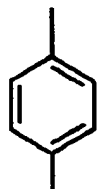
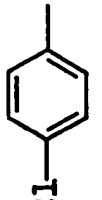
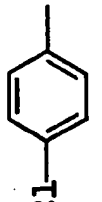
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 23 | $CH_3O-$ |  | O | base | B | 142-143 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,90 (s, 3H), 3,92 (a.c., 8H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 8,07 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 9,87 (m, 1H). | (KBr) 3258, 1586, 1566, 1467, 1433. |
| 24 | $CH_3O-$ |  | O | HCl | D | 180-182 (dec) | (300 MHz) ($DMSO-d_6$) 3,86 (a.c., 4H), 3,94 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 6,13 (m, 1H), 6,41 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,15 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 11,52 (m, 1H). | (KBr) 3162, 2800-2200 (banda ancha), 1630, 1605, 1487, 1428. |
| 25 | $CH_3O-$ |  | O | base | B | 69-71 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,57 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1634, 1561 1440, 1337, 1236. |

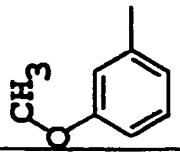
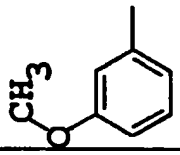
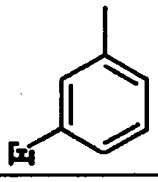
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 26 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 172-175 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$) 3,63 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 6,38 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,39 (dd, J= 4,8 Hz, J'= 1,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 6,6 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1667, 1636, 1606, 1411, 1216, 1208. |
| 27 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 87-89 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 2,29 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 5,0 Hz, 1H) 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1634, 1586, 1567, 1468, 1453, 1260. |
| 28 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 144-146 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$) 3,62 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 6,37 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,6 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1617, 1604, 1486, 1427, 1413, 1258. |

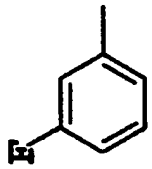
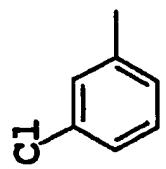
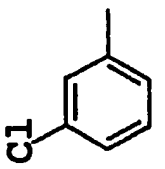
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 29 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 86-88 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,55-3,85 (a.c., 4H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1622, 1587, 1561, 1509. |
| 30 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 144-147 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$) 3,50-3,70 (a.c., 4H), 3,87 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 6,31 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,2 Hz, 1H) | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1636, 1608, 1481, 1443, 1407. |
| 31 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 229-231 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,80 (m, 4H), 3,84-3,93 (a.c., 7H, (-= 3,88, s)), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,96 (singlete ancho, 1H). | (KBr) 3181, 1610, 1590, 1559, 1467, 1339, 998. |

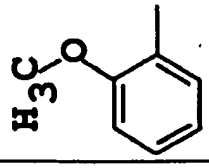
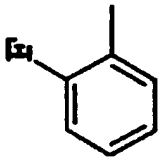
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 32 | $CH_3O$- |  | 0 | base | B | 135-137 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,53 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,78 (a.c., 4H), 3,86 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1619, 1590, 1561, 1553, 1454, 990. |
| 33 | $CH_3O$- |  | 0 | base | B | 99-100 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,81 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1610, 1584, 1594, 1561, 1442, 1258. |
| 34 | $CH_3O$- |  | 0 | HCl | D | 159-162 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$) 3,80 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 6,35 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 4,0 Hz, 1H) 8,15 (d, J= 6,3 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1639, 1613, 1592, 1436. |

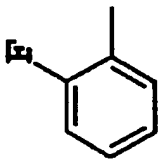
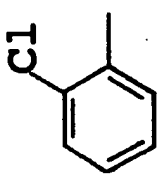
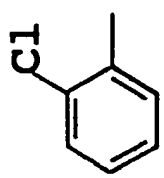
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 35 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 127-129 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 3,58-3,96 (a.c., 14H,(·=3,84, s, y ·=3,87,s)), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 6,92 (m, J= 8,8 Hz, 2H), 7,41 (m, J= 8,8 Hz, 2H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1624, 1587, 1562, 1433, 1252. |
| 36 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 162-164 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 3,76-3,88 (a.c., 7H, ·= 3,85, s)), 3,93-4,36 (a.c., 7H, (·= 4,07, )), 6,29 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 8,10 (d, J= 6,8 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1631, 1615, 1484, 1428, 1413, 1260, 1244. |
| 37 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 123-126 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 3,37-4,03 (a.c., 11H, (·= 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 m, J= 8,8 Hz, 2H), 7,46 (m, J= 8,8 Hz, J'= 5,4 Hz, 2H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1631, 1565, 1428, 1340, 1249. |

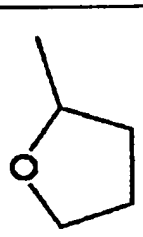
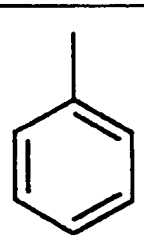
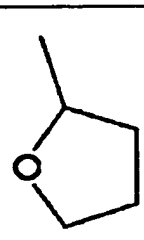
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 38 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 152-156 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,80 (m, 4H), 3,98-4,28 (a.c., 7H, 4,07, s)), 6,31 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J= 8,6 Hz, 2H), 7,44 (dd, J= 8,6 Hz, J'= 5,3 Hz, 2H), 8,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1630 (banda intensa), 1485, 1439, 1415, 1355, 1266, 1005. |
| 39 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 143-144 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,50 (m, 2H), 3,66-4,01 (a.c., 9H, 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,40 (sistema AB, J= 8,7 Hz, 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1630, 1580, 1558, 1470, 1439, 1262. |
| 40 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 166-168 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,80 (m, 4H), 3,97-4,38 (a.c., 7H, 4,09, s)), 6,32 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,37 y 7,43 (sistema AB, J= 8,6 Hz, 4H), 8,11 (d, J= 6,9 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1631, 1609, 1492, 1431, 1420, 1359, 1262. |

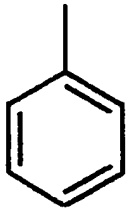
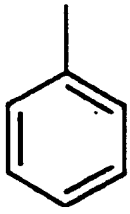
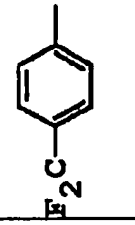
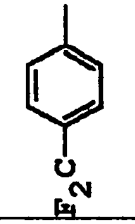
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 41 | $CH_3O$- |  | O base | B | 78-81 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,50 (m, 2H), 3,66-4,02 (a.c., 12H,(·= 3,83, s y ·= 3,88, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,99 (a.c., 3H), 7,33 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1630, 1584, 1562, 1430, 1338, 1236. |
| 42 | $CH_3O$- |  | O HCl | D | 158-161 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,61-4,38 (a.c., 14H, (·= 3,83, s y ·= 4,08, s)), 6,30 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 6,96 (a.c., 3H), 7,34 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 8,10(d, J=6,9 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha) 1636, 1605, 1490 1418, 1270. |
| 43 | $CH_3O$- |  | O base | B | 106-107 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,49 (m, 2H), 3,66-4,02 (a.c., 9H, (·= 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,19 (a.c., 3H), 7,41 (m, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1639, 1593, 1582, 1459, 1439 1342. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 44 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 153-156 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,56-4,43 (a.c.; 11H, (·= 4,09, s)); 6,32 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,18 (a.c.; 1H), 7,43 (m, 1H); 3H), 8,11 (d, J= 6,9 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha) 1639, 1610, 1489 1415, 1288, 1266. |
| 45 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 94-96 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,49 (m, 2H), 3,70-4,00 (a.c., 9H, (·= 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,29-7,45 (a.c.; 4H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1645, 1593, 1561, 1433, 1256. |
| 46 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 166-170 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,60-3,97 (a.c.; 4H), 3,98-4,37 (a.c., 7H, (·= 4,08, s)), 6,31 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,42 (a.c.; 3H), 8,11 (d, J= 7,0 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1632, 1611, 1597, 1488, 1414, 1286. |

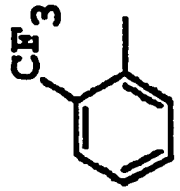
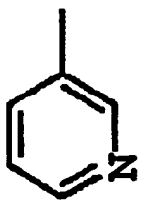
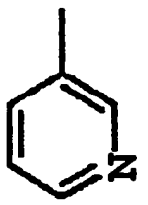
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 47 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 113-115 | (300 MHz) (CDCl3) 3,33 (m, 2H), 3,72-3,99 (a.c., 12H, (·= 3,84, s y ·= 3,88, s)), 6,02 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1619, 1584, 1562, 1241. |
| 48 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 163-164 | (300 MHz) (CDCl3) 3,51 (m, 2H), 3,75-4,33 (a.c., 12 H, (·= 3,85, s y ·= 4,09, s)), 6,28 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,10 (d, J= 8,3 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1644, 1628, 1611, 1490, 1261. |
| 49 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 102-103 | (300 MHz) (CDCl3) 3,40 (banda ancha, 2H), 3,77-3,98 (a.c., 9H, (·= 3,89, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1641, 1595, 1561, 1466. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 148-152 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,58 (banda ancha, 2H), 3,82-4,39 (a.c., 9H, (*= 4,08, s)), 6,31 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 8,11 (d, J= 6,9 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1643, 1612, 1490, 1430, 1418, 1287, 1260. |
| 51 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 112-115 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,32 (m, 2H), 3,71-4,00 (a.c., 9H, (*= 3,88, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,30-7,46 (a.c., 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1640, 1593, 1561. |
| 52 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 152-154 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,49 (m, 2H), 3,73-4,40 (a.c., 9H, (*= 4,08, s)), 6,30 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,25-7,48 (a.c., 4H), 8,10 (d, J= 6,7 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1643, 1609, 1492, 1431, 1415, 1288, 1258. |

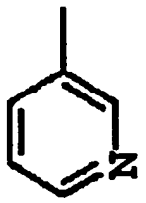
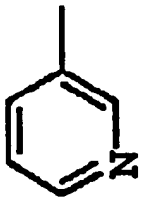
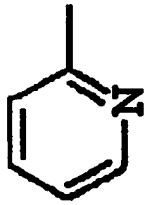
| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 53 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 90-91 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 1,82-2,13 (a.c., 3H), 2,31 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,67-3,82 (a.c., 4H), 3,82-3,98 (a.c., 7H), (·= 3,87, s)), 4,63 (dd, J= 7,4 Hz, J'= 5,3 Hz, 1H), 6,00 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H) | (KBr) 1653, 1596, 1586, 1564, 1505, 1239, 987. |
| 54 | $CH_3O$- |  | S | base | C | 125-129 | (300 Mhz) ($CDCl_3$) 3,68 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 6,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,29-7,41 (a.c., 5H), 8,08 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1589, 1561, 1470, 1233. |
| 55 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 149-151 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 1,84-2,14 (a.c., 3H), 2,30 (m, 1H), 3,41-4,53 (a.c., 13H, (·=4,06, s)), 4,57 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 6,9 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1644, 1609, 1491, 1241, 1217. |

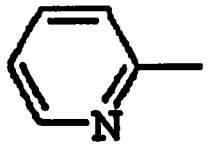
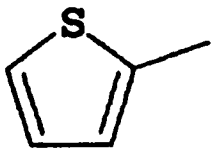
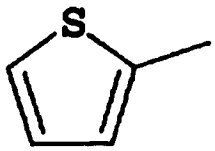
| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 56 | $CH_3O$- |  | S | HCl | D | 151-154 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,87 (banda ancha, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,22 (banda ancha, 4H), 4,53 (banda ancha, 2H), 6,33 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 7,27-7,44 (a.c., 5H), 8,12 (d, J= 6,2 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1637, 1604, 1494, 1212. |
| 57 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 136-138 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,61-4,37 (a.c., 11H,(·= 4,08, s)), 6,30 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,43 (m, 5H), 8,10 (d, J= 7,2 Hz, 1H), | (KBr)2800-2200 (banda ancha), 1643, 1637, 1629, 1611, 1488, 1265. |
| 58 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 123-126 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,45 (m, 2H), 3,74-3,99(a.c., 9H, (·= 3,88, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,56 y 7,71 (sistema AB, J= 8,0 Hz, 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1630, 1613, 1561, 1327, 1211. |
| 59 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 140-143 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,57-4,29 (a.c., 11H, (·= 4,08, s)), 7,31 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 6,7 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1640, 1611, 1491, 1327, 1264. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 60 | $CH_3O$- |  | O | base | B | aceite | (300 MHz) (CDCl3) 3,49 (m, 2H), 3,73-4,00 (a.c., 9H, (·= 3,88, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,53-7,78 (a.c., 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). (film) 1643, 1587, 1567, 1332. |
| 61 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 177-179 | (300 MHz) (CDCl3) 3,55-4,40 (a.c., 11H, (·= 4,08, s)), 6,32 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,11 (d, J= 7,1 Hz ,1H) (KBr) 2800-2200(banda ancha), 1637, 1611, 1490, 1333, 1322, 1264. |
| 62 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 93-97 | (300 MHz) (CDCl3) 3,24 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,82-3,96 (a.c., 7H, (·= 3,87, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H). (KBr) 1641, 1587, 1569, 1436, 1341, 1314, 1251. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 63 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 155-158 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,42 (singlete ancho, 2H), 3,70-4,43 (a.c., 9H, (·= 4,07, s)), 6,30 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,74 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 7,1 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1645, 1604, 1486, 1317, 1126. |
| 64 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 102-105 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,51 (m, 2H), 3,69-4,00 (a.c., 9H, (·= 3,88, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,39(dd, J= 7,7 Hz, J'= 5,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,70 (m, 2H). | (KBr) 1623, 1589, 1566, 1439. |
| 65 | $CH_3O$- |  | O | 2HCl | D | 148-151 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$) 3,66-4,42 (a.c., 11H,(·= 3,92,s)), 6,32 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J= 7,9 Hz, J'= 5,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1641, 1609, 1493, 1442,1268. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 66 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 149-152 | (300 MHz)($CDCl_3$) 3,43 (m, 2H), 3,7-53,98 (a.c., 9H, 3,88,s)), 6,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,73 (m, 2H). | (KBr) 1638, 1561, 1589, 1340. |
| 67 | $CH_3O$- |  | O | 2HCl | D | 157-161 | (300 MHz)(DMSO-$d_6$) 3,42 (m, 2H), 3,73-4,05 (a.c., 9H, 3,94, s)), 6,37 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 8,96 (d, J= 5,5 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1634, 1610, 1488, 1415, 1356, 1287, 1265. |
| 68 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 127-131 | (300 MHz)($CDCl_3$) 3,68(m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,91 (s, 1H),8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1691, 1599, 1556, 1430, 1418, 1241, 988. |
| 69 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 160-163 | (300 MHz)(DMSO-$d_6$) 3,68 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 6,35 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1733, 1639, 1612, 1490, 1416. |

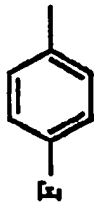
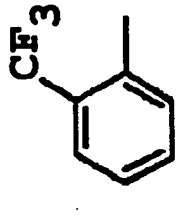
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 70 | $CF_3$- |  | O | base | B | 125-126 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,41-4,15 (a.c.; 8H), 6,84 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J= 7,9 Hz, J'= 4,8 Hz, J"= 0,9 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J= 7,9 Hz, J'= 2,1 Hz, J"= 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,71 (m, 2H). | (KBr) 1631, 1593, 1502, 1434, 1331, 1257, 1158. |
| 71 | $CF_3$- |  | O | HCl | D | 149-154 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$, TFA) 3,46 (m, 2H), 3,67-4,03 (a.c.; 6H), 7,03 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 5,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,95 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1634, 1595, 1524, 1435, 1338, 1273, 1186, 981. |
| 72 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 108-111 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,69 (m, 2H), 3,81-4,02 (a.c., 9H, (·= 3,88, s)), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,70 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dt, J= 8,0 Hz, J'= 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J= 5,1 Hz, 1H). | (KBr) 1623, 1595, 1585, 1565, 1473, 1263. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 73 | $CH_3O$- |  | O | 2HCl | D | 157-161 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$, TFA) 3,67 (banda ancha), 3,79-4,07 (a.c., 9H, (·= 3,99, s)), 6,48 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,19 (d, J= 6,5 Hz, 1 H), 8,68 (d, J= 4,6 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1650, 1606, 1495, 1444, 1265. |
| 74 | $C_2H_5O$- |  | O | base | B | 97-99 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 1,37 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,77-3,93 (a.c., 8H), 4,33 (q, J= 7,1 Hz 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H) 7,33 (d, J= 3,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1605, 1583, 1560, 1449, 1438, 1258, 1237. |
| 75 | $C_2H_5O$- |  | O | HCl | D | 138-139 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 1,45 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,80-4,40 (a.c., 8H), 4,50 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,27 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 4,9 Hz, J'= 3,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 3,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 6,9 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1609, 1434, 1257, 994. |

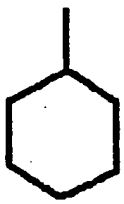
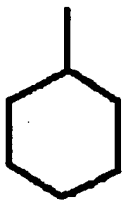
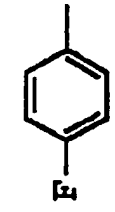
HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

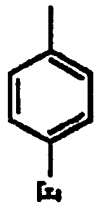
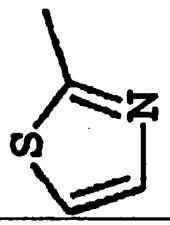
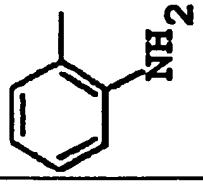
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 76 | $C_2H_5O$- |  | O | base | B | 91-94 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 1,36 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,45-3,97 (a.c., 8H), 4,32 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1 H), 6,93 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1625, 1558, 1436, 1255. |
| 77 | $C_2H_5O$- |  | O | HCl | D | 167-169 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 1,46 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,81 (banda ancha, 4H), 3,93-4,42 (a.c., 4H), 4,51 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 6,28 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 6,9 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1639, 1617, 1604, 1460, 1440, 1292, 1260, 1203. |
| 78 | $C_2H_5O$- |  | O | base | B | 99-101 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 1,36 (t, J= 7,1 Hz, 3H) 3,23 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,88 (a.c., 4H) 4,31 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,6 Hz 1H), 7,36 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H) 7,62 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 1624, 1582, 1437, 1258. |

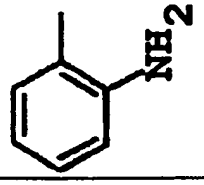
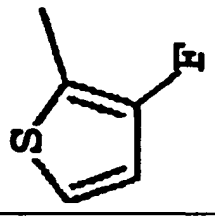
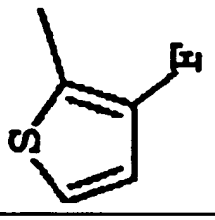
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 79 | $C_2H_5O$- |  | O | HCl | D | 146-148 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 1,45 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,42 (banda ancha, 2H), 3,68-4,41 (a.c., 6H), 4,50 (m, 2H), 6,27 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,74 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 6,7 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1640, 1602, 1437, 1320, 1259. |
| 80 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 70-73 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 2,33 (s, 3H), 3,30 (banda ancha, 2H, 3,74 (banda ancha, 2H), 3,83-398 (a.c., 7H, (·= 3,87, s)), 6,03 (d, J= 5,5 Hz, 1H, 7,15-7,34 (m, 4H), 8,05 (d, J= 5,5 Hz, 1H). | (KBr) 1621, 1598, 1559, 1430, 1263. |
| 81 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 151-153 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 2,30 (s, 3H), 3,48, (banda ancha, 2H), 3,90-4,35 (a.c., 9H, (·= 4,08,s)), 6,29 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,13-7,32 (a.c., 4H), 8,10 (d, J= 6,0 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1643, 1630, 1610, 1491, 1415, 1263. |

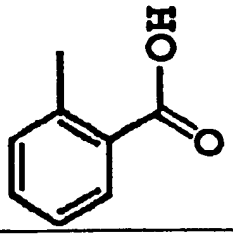
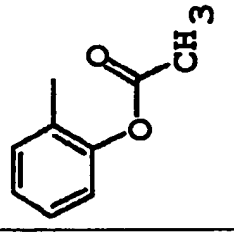
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 82 | $(CH_3)_2CHO-$ |  | O | base | B | 112-115 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 1,31 (d, J= 6,0 Hz, 6H), 3,40-4,00 (a.c., 8H), 5,24 (h, J= 6,0 Hz, 1H), 5,96 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,46 (m, J= 8,8 Hz, J'= 5,4 Hz, 2H), 8,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1632, 1583, 1557, 1450, 1236. |
| 83 | $(CH_3)_2CHO-$ |  | O | HCl | D | 163-166 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 1,41 (d, J= 6,0 Hz, 6H), 3,65-4,40 (a.c., 8H), 5,39 (m, 1H), 6,22 (d, J= 6,9 Hz, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 8,07 (d, J= 6,9 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1636, 1608, 1458, 1432, 1259. |
| 84 | $(CH_3)_2CHO-$ |  | O | base | B | --- | (300 MHz) (CDCl$_3$) 1,29 (d, J= 6,0 Hz, 6H), 3,24 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 5,24 (h, J= 6,0 Hz, 1H), 5,97 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,73 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1651, 1581, 1563, 1317. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 85 | $(CH_3)_2CHO-$ |  | O | HCl | D | 159-161 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 1,42 (d, J= 5,6 Hz, 61-1), 3,43 (banda ancho, 2H), 3,67-4,44 (a.c., 6H), 5,40 (m, 1H), 6,22 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,75 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 6,9 Hz, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1640, 1604, 1473, 1317, 1122. |
| 86 | $(CH_3)_2CHO-$ |  | O | base | B | 68-70 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 1,33 (d, J= 6,1 Hz, 6H), 3,40-4,07 (a.c., 8H), 5,26 (h, J= 6,1 Hz, 1H), 5,97 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H). (KBr) 1631, 1583, 1557, 1445. |
| 87 | $(CH_3)_2CHO-$ |  | O | HCl | D | 148-150 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 1,42 (d, J= 6,1 Hz, 6H), 3,66-4,44 (a.c., 8H), 5,39 (h, J= 6,1 Hz, 1H), 6,23 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 5,7 Hz, 1H). (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1644, 1612, 1462, 1446, 1313, 1282, 1250. |

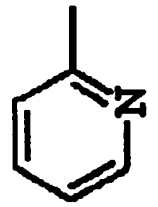
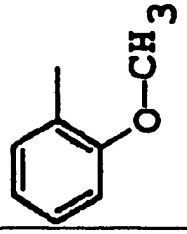
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 88 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 109-111 | (300 MHz) (CDCl3) 1,28 (m, 3H), 1,46-1,89 (a.c., 7H), 2,50 (tt, J= 11,2 Hz, J'= 3,3 Hz, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,02 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,5 Hz, 1H). | (KBr) 1629, 1591, 1556, 1339, 1239, 992. |
| 89 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 121-124 | (300 MHz) (CDCl3) 1,27 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,75 (a.c., 5H), 2,47 (m, 1H), 3,75 (singlete ancho, 4H), 3,92 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 6,30 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 7,0 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1632, 1604, 1487, 1431, 1212. |
| 90 | $C_2H_5O$- |  | O | base | B | 136-138 | (300 MHz) (CDCl3) 1,37 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,38-4,00 (a.c., 8H), 4,32 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 6,01, (d, J= 5,7 Hz), 7,12 (t, J= 8,5 Hz, 2H), 7,45 (m, 2H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1616, 1590, 1557, 1432. |

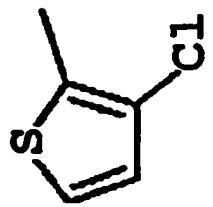
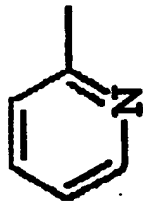
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 91 | $C_2H_5O$- |  | O | HCl | D | 155-157 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 1,46 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,67-4,38 (a.c., 8H), 4,51 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 6,28(d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,14 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 7,45 (m, 2H), 8,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1636, 1606, 1458, 1436, 1258. |
| 92 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 106-108 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,85-3,99 (a.c., 9H, (·= 3,90, s)), 4,50 (m, 2H), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1596, 1496, 1565, 1442, 1257, 1004. |
| 93 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 145-147 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,70 (banda ancha, 4H), 3,83-3,90 (a.c., 7H, (·= 3,88, s)), 4,35 (s, 2H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H). | (KBr) 3444, 3323, 1617, 1586, 1566, 1498, 1467, 1260. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 94 | $CH_3O$- |  | 0 | 2HCl | D | 155-157 | (300 MHz) (DMSO-$d_3$) 3,61 (banda ancha, 4H), 3,94 (s, 7H), 6,37 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,5 Hz, 1H). | (KBr) 3700-2200 (banda ancha), 1614, 1493, 1439, 1257. |
| 95 | $CH_3O$- |  | 0 | base | B | aceite | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,73 (banda ancha, 4H), 3,86-3,99 (a.c., 7H, (*= 3,89, s)), 6,03 (d, 1= 5,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 5,4 Hz, J'= 3,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (film) 1626, 1586, 1469, 1443. |
| 96 | $CH_3O$- |  | 0 | HCl | D | 156-157 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,86 (singlete ancho, 4H), 4,08 (s, 5H), 4,23-4,45 (m, 2H), 6,31 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 6,80( d, J= 5,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J= 5,5 Hz, J'= 3,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 6,9 Hz, 1H). | (KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1618, 1482, 1413, 1262, 995. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 97 | $CH_3O$- |  | 0 | --- | B | 186-188 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,25 (m, 2H), 3,65-3,99 (a.c., 9H, (·= 3,86, s)), 6,02 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H). | (KBr) 3600-2500 (banda ancha), 1711, 1583, 1444, 1342, 1266. |
| 98 | $CH_3O$- |  | 0 | base | B | 139-142 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 2,27 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,74-3,94 (a.c., 9H, (·= 3,87, s)), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,18 (·, J= 8,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 1764, 1637, 1566, 1429, 1338, 1259, 1194. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 99 | $CH_3O$- |  | O | base | B | 186-188 | (300 MHz) ($CDCl_3$) 3,80 (m, 4H), 3,86-3,95 (a.c., 7H, (·= 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,87 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H). | (KBr) 3500-2500 (banda ancha), 1566, 1443, 1335, 1229. |
| 100 | $CH_3O$- |  | O | --- | D | --- | (300 MHz) (DMSO-$d_6$) 3,06 (m, 2H), 3,38-3,72 (a.c., 4H), 3,79 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 6,04 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,06 (d, J= 5,4 Hz, 1H). | (KBr) 1624, 1563, 1588, 1382. |
| 101 | $CH_3O$- |  | O | HCl | D | 158-159 | (300 MHz) (DMSO-$d_6$) 3,34 (m, 2H), 3,62-4,01 (a.c., 9H, (·= 3,93, s)), 6,36 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 6,84 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 8,13 (d, J= 6,3 Hz, 1H). | (KBr) 3500-2500 (banda ancha), 1622, 1493, 1361, 1289, 1211. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 102 | $CH_3O$- |  | O HCl | D | 151-153 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 3,93 (singlete ancho, 4H), 4,00-4,40 (a.c., 7H, 4,07, s)), 6,29 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,72 (doblete ancho, J= 7,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, J= 7,6 Hz, J'= 1,7 Hz, Hz), 8,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J= 5,0 Hz, 1H). | (KBr) 3500-2500 (banda ancha), 1616, 1486, 1413, 1311, 1212. |
| 103 | $CH_3O$- |  | O $NO_3H$ | D | 137-139 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 3,31-3,64 (a.c., 2H), 3,70-4,24 (a.c., 12H, 3,85, s) (= 4,08, s)), 6,30 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 6,95 (8,2 Hz, 1H), 7,02 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J= 8,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 6,9 Hz, 1H). | (KBr) 3500-2500 (banda ancha), 1646, 1485, 1281, 1000, 750. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 104 | $CH_3O$- |  | O | $NO_3H$ | D | 129-131 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 3,81 (banda ancha, 4H), 4,02 (banda ancha, 4H), 4,08 (s, 3H), 6,33 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J= 7,0 Hz, 1H). | (KBr) 3500-2500 (banda ancha), 1643,1486, 1411,1258, 077. |
| 105 | $CH_3CH_2O$- |  | O | base | B | 87-90 | (300 MHz) (CDCl$_3$) 1,36 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,78-3,99 (a.c., 6H), 4,33 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,69 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,82 (dt, J= 7,9 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J= 4,8 Hz, 1H). | (KBr) 1634, 1578, 1557, 1447, 1237, 1000. |

Actividad hipnótica en ratón

Se ha estudiado la actividad hipnótica de los productos objeto de la invención determinando su capacidad de potenciación del tiempo de sueño inducido por barbital, de acuerdo con una modificación del método descrito por David Sudgen (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1983, 227, 3).

Después de quince minutos de la administración de barbital (150 mg/Kg, i.v.), los ratones se trataron con el producto en estudio a una dosis inicial de 100 mg/Kg (i.p.). De los productos más activos se determinó la dosis eficaz 50 ($DE_{50}$). En la Tabla 2 se muestran los resultados de algunos de los productos objeto de esta invención tomando el meprobamato como patrón de referencia.

Tabla 2.- Potenciación de la hipnosis inducida por barbital

| Ejemplo | % Actividad (hipnosis) Dosis 100 mg/kg | DE50 (mg /kg) |
|---|---|---|
| 2 | 93 | 14.4 |
| 4 | 100 | 8.7 |
| 8 | 97 | 9.7 |
| 9 | 67 | 28.1 |
| 10 | 74 | 11.6 |
| 11 | 89 | 10.5 |
| 13 | 77 | 41.3 |
| 15 | 86 | 8.2 |
| 17 | 56 | 84.2 |
| 18 | 82 | 27.3 |
| 22 | 57 | 75 |
| 24 | 69 | 41.5 |
| 26 | 60 | 74.1 |

| | | |
|---|---|---|
| 30 | 75 | 37.2 |
| 32 | 73 | 56.5 |
| 34 | 98 | 7 |
| 55 | 70 | 31 |
| 57 | 100 | 1,6 |
| 59 | 101 | 14 |
| 61 | 102 | 4,5 |
| 63 | 103 | 4 |
| 65 | 100 | 7,7 |
| 67 | 96 | 15 |
| 69 | 97 | 10 |
| 73 | 98 | 9,5 |
| 81 | 99 | 8,3 |
| 83 | 100 | 5,3 |
| 87 | 101 | 10 |
| 89 | 102 | 8 |
| 91 | 81 | 10 |
| 92 | 98 | 8 |
| 94 | 84 | 5,2 |
| 96 | 97 | 3 |
| Meprobamato | 54 | 84,5 |

Actividad anestésica general

La actividad anestésica general se estudió en ratón, inyectando el producto en estudio en la vena caudal. Se determinó el inicio y la duración del tiempo de sueño. Los resultados para algunos de los productos objeto de esta patente se reflejan en la Tabla 3 y se demuestra que presentan una clara actividad anestésica en relación con el patrón de referencia (Propofol), con posterior recuperación de los animales.

Tabla 3 - Actividad anestésica en ratón. Administración i.v.

| Ejemplo | Dosis (mg/kg) | Comienzo (s) | Duración (min) |
|---|---|---|---|
| 2 | 80 | Inmediato | 5,3 |
| | 40 | 12 | 0,6 |
| 4 | 80 | Inmediato | 7,4 |
| | 40 | 15 | 1,3 |
| 15 | 80 | 20 | 1,9 |
| | 40 | 15 | 1,4 |
| 30 | 80 | 30 | 7,9 |
| | 40 | 30 | 1,8 |
| 34 | 80 | Inmediato | 1,5 |
| | 40 | No | 0 |
| 57 | 80 | Inmediato | 11 |
| 59 | 80 | 20 | 3,4 |
| 61 | 80 | 10 | 1,6 |
| 65 | 80 | 20 | 8,6 |
| 63 | 80 | Inmediato | 14,8 |
| 71 | 80 | 60 | 5,6 |
| 73 | 80 | Inmediato | 9 |
| 77 | 80 | Inmediato | 10 |
| 79 | 80 | Inmediato | 19 |
| 81 | 80 | Inmediato | 10 |
| 85 | 80 | Inmediato | 8,4 |
| 87 | 80 | Inmediato | 10 |
| 89 | 80 | Inmediato | 4 |
| 91 | 80 | Inmediato | 7 |
| 92 | 80 | Inmediato | 5 |
| 96 | 80 | Inmediato | 6 |
| 101 | 80 | Inmediato | 2 |
| Propofol | 160 | 30 | 6,2 |
| | 120 | 20 | 3,9 |
| | 80 | No | 0 |

Actividad sedante

La actividad sedante se ha estudiado por el efecto de algunos productos sobre la actividad locomotora en ratones a diferentes dosis. Se ha seguido la técnica descrita por T.G.Heffneren J. Pharm. Exp. Ther., 1989, 251, 105-112. La medición de la actividad locomotora se realizó colocando los ratones en grupos de cuatro y determinando de forma automatizada el movimiento de los animales por medio de una instalación de video y el programa SMART (Letica S.A.) de análisis de imágenes. La medición de la actividad se inició 5 minutos después de la administración del producto por vía i.p. y se llevó a cabo durante 20 minutos. Los resultados (Figura 1) demuestran el efecto sedante de los compuestos ensayados.

Actividad relajante muscular

Se ha estudiado la actividad relajante muscular de los productos objeto de la invención por valoración de su efecto sobre el tono corporal y el tono abdominal de las ratas, siguiendo el método descrito por S. IRWING (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 1959, p. 133).

Las ratas recibieron los productos en estudio a la dosis de 80 mg/kg, vía i.p., y a diferentes tiempos después de la administración (1/2, 1, 2, 3, 4 y 5 horas) se evaluó el tono corporal y el tono abdominal valorando la tensión muscular en comparación con los animales control.

Los resultados reseñados en la Tabla 4 demuestran que muchos de los productos tienen una notable actividad relajante muscular, siendo este efecto de mayor duración que la de propofol o zolpidem, tomados como productos de referencia.

Tabla 4.- Actividad miorrelajante en el test de Irwing en rata.

[Dosis = 80 mg/kg, i.p.]

| Ejemplo | % de relajación muscular a un tiempo de | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1/2H. | 1H. | 2H. | 3H. | 4H. | 5H. |
| 4 | 100 | 90 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 34 | 60 | 70 | 80 | 85 | 40 | 40 |
| 57 | 100 | 100 | 100 | 80 | 55 | 0 |
| 63 | 100 | 100 | 90 | 75 | 20 | 0 |
| 71 | 100 | 100 | 100 | 40 | 10 | 0 |
| 73 | 100 | 100 | 100 | 0 | 0 | 0 |
| 75 | 100 | 100 | 100 | 80 | 80 | 60 |
| 77 | 100 | 100 | 100 | 60 | 0 | 0 |
| 79 | 100 | 100 | 100 | 65 | 0 | 0 |
| 83 | 90 | 90 | 90 | 70 | 50 | 0 |
| 92 | 100 | 100 | 100 | 0 | 0 | 0 |
| Propofol | 100 | 100 | 70 | 0 | 0 | 0 |

Actividad analgésica

Se ha estudiado la actividad analgésica de los productos objeto de la invención por valoración de su efecto en el test de las contorsiones inducidas por fenilbenzoquinona en ratón, siguiendo el método descrito por Siegmund, E., y cols. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95:729-731).

Los ratones recibieron los productos en estudio, a diferentes niveles de dosis, y 1 hora más tarde recibieron una inyección i.p. de 5 mg/kg de fenil-benzoquinona. Se registraron las contorsiones de los ratones durante los siguientes 15 minutos y se compararon con las contorsiones del grupo control. En la Tabla 5 se indica la DE-50 (dosis

eficaz 50) del compuesto del Ejemplo 4, que demostró una actividad analgésica mayor que la aspirina, tanto al administrarse por vía subcutánea como por vía oral.

Tabla 5.- Actividad analgésica. Protección de las contorsiones inducidas por fenilbenzoquinona en ratón.

| Ejemplo | DE-50 (mg/kg. s.c.) | DE-50 (mg/kg, p.o.) |
|---|---|---|
| Aspirina | 84 | 120 |
| 4 | 48 | 72 |

Formulaciones farmacéuticas

1. Vía inyectable (im/iv):

| | |
|---|---|
| Compuesto del Ejemplo 4 | 5 mg |
| Cloruro sódico | c.s. |
| HCl 0,1 N 6 NaOH 0,1 N | c.s. |
| Agua para inyección c.s.p. | 3 ml |

2. Cápsulas

| | |
|---|---|
| Compuesto del Ejemplo 4 | 0,5 a 4,0 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,5 mg |
| Estearato magnésico | 1,0 mg |
| Lactosa c.s.p. | 100 mg |

3. Comprimidos

Fórmula A (compresión directa)

| | |
|---|---|
| Compuesto del Ejemplo 4 | 0,5 a 4,0 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,5 mg |

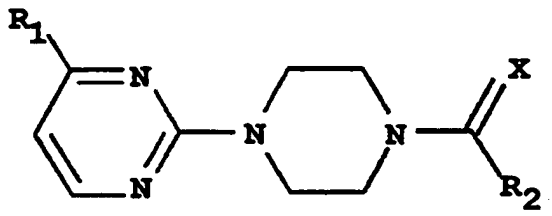
| | |
|---|---|
| Estearato magnésico | 1,0 mg |
| Croscarmelosa sódica | 3,0 mg |
| Celulosa microcristalina | 60 mg |
| Lactosa c.s.p. | 100 mg |

Fórmula B (granulación húmeda)

| | |
|---|---|
| Compuesto del Ejemplo 4 | 0,5 a 4,0 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,5 mg |
| Estearato magnésico | 1,0 mg |
| Povidona K-30 | 5,0 mg |
| Carboximetilalmidón sódico | 5,0 mg |
| Celulosa microcristalina | 20 mg |
| Lactosa c.s.p. | 100 mg |

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de acil-piperazinil-pirimidina de fórmula general (1)



(1)

donde

X es un átomo de oxigeno o de azufre;

$R_1$ es un radical alcoxi $C_1$ - $C_4$ 0 trifluorometilo;

$R_2$ es un radical alquilo $C_1$ - $C_6$; cicloalquilo $C_3$-$C_6$ saturado; heterocicloalquilo constituido por un anillo de 3 a 6 átomos que comprende un heteroátomo seleccionado entre un átomo de oxigeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente N-substituido; fenilo opcionalmente substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; arilalquilo constituido por un grupo alquilo $C_1$ - $C_3$ substituido por un radical fenilo opcionalmente substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; heteroarilo constituido por un anillo heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 ó 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados, opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxigeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre

flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y heteroarilalquilo constituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono substituido por un radical heteroarilo constituido por un anillo heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 ó 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados, opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxigeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre flúor, cloro, bromo, amino. acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y sus sales fisiológicamente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $R_1$ es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $R_2$ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $R_2$ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $R_2$ es 2-aziridinilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidrotienflo, 3-tetrahidrotienilo, 2-azetidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo o 4-piperidinilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $R_2$ es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo,

3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-acetamidofenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acotamidofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenio, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,3-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo o 2,4-dimetoxifenilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $R_2$ es fenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, opcionalmente substituido en el anillo aromático.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $R_2$ es 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 3-metoxi-2-tienilo, 3-cloro-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 3-cloro-2benzo[b]tienilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, quinolilo, oxazolilo o tiazolilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $R_2$ es 2-tienilmetilo, 2-benzo[b]tienilmetilo o 3-(4-cloropirazolil)propilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente grupo:

*2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*2-(4-acetil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*2-{4-[4-(4-cloropirazolil)butanoil]-1-piperazinil}4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-{4-[4-(4-cloropirazolil)butanoil]-1-piperazinil}-4-metoxi-pirimidina,

*2-(4-benzoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*2-(4-ciclopropilcarbonil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-(trifluorometil)pirimidina,

*2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-(trifluorometil)pirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(5-metil-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(5-metil-2-tienilcarbonil) -1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(3-metoxi-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-metoxi-2-tienilcarbonil) -1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(2-benzo[b]tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(2-benzo[b]tienilcarbonil) -1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(2-indolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-cloro-2-benzo[b]tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-benzo[b]tienilcarbonil) -1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4 - metoxi - 2 - [4 - (2 - pirrolilcarbonil) - 1 - piperazinil] pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-pirrolilcarbonil) -1-piperazinil]pirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(2-tienilacetil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilacetil)-1 -piperazinil] pirimidina,

*2-[4-(3-metil-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-metil-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-indolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-benzo[b]tienilacetil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(5-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(5-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(4-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(4-clorobenzoil)-1-piperazinil] -4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(3-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-metoxibenzoil) -1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(3-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-fluorobenzoil)-1-piperazinil] -4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-clorobenzoil)-1-piperazinil] -4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(2-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-metoxibenzoil) -1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(2-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(2-fluorobenzoil)-1-piperazinil] -4-metoxipirimidina,

*2-[4-(2-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(2-clorobenzoil)-1-piperazinil] -4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(2-tetrehidrofurilcarbonil)-1-piperazinil] pirimidina,

*4-metoxi-2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil)pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tetrahidrofurilcarbonil) -1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil) pirimidina,

*clorhidrato de 2-(4-benzoil-1-piperazinil) -4-metoxipirimidina,

*4-metoxi-2-{4-[4-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pir imidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-{4-[4-(trifluorometil)benzoil] -1-piperazinil}pirimidina,

*4-metoxi-2-{4-[3-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pir imidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-{4-[3-(trifluorometil)benzoil] -1-piperazinil}pirimidina,

*4-metoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pir imidina,

*clorhidrato de 4-metoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil] -1-piperazinil}pirimidina,

*4-metoxi-2-(4-nicotinoil-1-piperazinil)pirimidina,

*diclorhidrato de 4-metoxi-2-(4-nicotinoil-1-piperazinil) pirimidina,

*2-(4-isonicotinoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

*diclorhidrato de 2-(4-isonicotinoil-1-piperazinil) -4-metoxipirimidina,

*2-[4-(1-imidazolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(1-imidazolilcarbonil)-1-piperazinil] -4-metoxipirimidina,

*2 - (4 - nicotinoil - 1 - piperazinil) - 4 - (trifluorometil) pirimidina,

*clorhidrato de 2-(4-nicotinoil-1-piperazinil)-4-(trifluorometil)pirimidina,

*4-metoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*diclorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil) -1-piperazinil]pirimidina,

*4-etoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-etoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil) -1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(3-cloro-2-tienficarbonil)-1-piperazinil] -4-etoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina,

*4-etoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,

*clorhidrato de 4-etoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,

*2-[4-(2-metilbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(2-metilbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-isopropoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-isopropoxipirimidina,

*4-isopropoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-isopropoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil]
pirimidina,

*2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-isopropoxi pirimidina;

*clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-isopropoxipirimidina,

*2 - [4 - (ciclohexilcarbonil) - 1 - piperazinil] - 4 - metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(ciclohexilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-etoxi-2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-etoxi-2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*2 - [4 - (2 - tiazolilcarbonil) - 1 - piperazinil] - 4 - metoxipirimidina,

*2-[4-(2-aminobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*diclorhidrato de 2-[4-(2-aminobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(3-fluoro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*clorhidrato de 2-[4-(3-fluoro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*Ácido 2-[4-(4-metoxi-2-pirimidinil)-1-piperazinilcarbonil]benzoico,

*2-[4-(2-acetoxibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(2-hidroxibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(4-metoxi-2-piridimidinil)-1-piperazinilcarbonil]benzoato sódico,

*clorhidrato de 2-[4-(2-hidroxibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

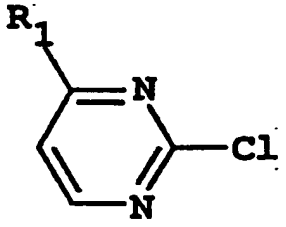
*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

*nitrato de 4-metoxi-2-[4-(2-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*nitrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil] -4-metoxipirimidina, y

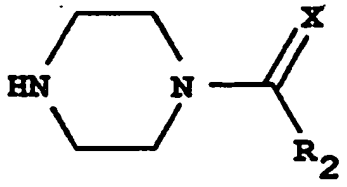
*4-etoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil)-1 -piperazinil]pirimidina,

11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1), en la que X representa un átomo de oxigeno, según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un derivado de cloropirimidina de fórmula (III)



(3)

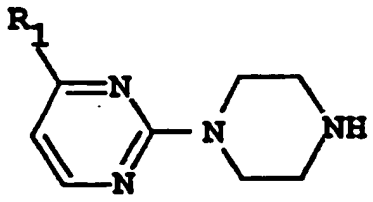
donde $R_1$ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un derivado de piperazina de fórmula general (IV)



(4)

donde $R_2$ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y X representa un átomo de oxigeno.

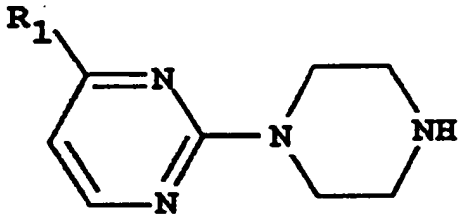
12. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un átomo de oxigeno, según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula (V)



(5)

donde $R_1$ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un ácido carboxílico de fórmula $R_2COOH$ (6) o bien con una sal de este mismo ácido, en la que $R_2$ tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

13. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un átomo de oxigeno, según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula (5)



(5)

donde $R_1$ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un derivado reactivo $R_2COY$ (7), en el que $R_2$ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 e Y representa un átomo de halógeno, un grupo azido, un grupo 1-imidazolilo, un grupo O-CO-$R_4$, donde $R_4$ representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo, opcionalmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, o un grupo $OR_5$ donde $R_5$ representa un grupo aromático de uno o dos anillos substituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, o N-succinimida.

14. Procedimiento para la preparación de un

compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un átomo de azufre, según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un átomo de oxigeno, con el reactivo de Lawesson,(2,4bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfaetano-2, 4-disulfuro), o con pentasulfuro de fósforo.

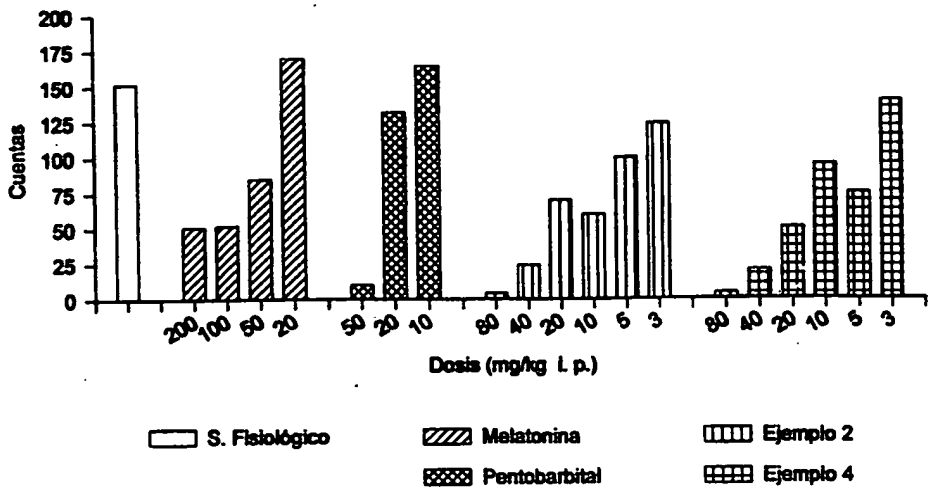
15. Procedimiento para la preparación de las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (1), según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (1) con un ácido mineral o con un ácido orgánico en el seno de un disolvente apropiado.

16. Una composición farmacéutica caracterizada porque contiene, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (1) o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según las reivindicaciones 1 a 10.

17. Empleo de un compuesto de formula general (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la elaboración de un medicamento con actividad sobre el sistema nervioso central en mamíferos, incluido el hombre.

18. Empleo de un compuesto de formula general (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la elaboración de un medicamento con actividad sedante, anticonvulsivante, analgésica, relajante muscular, antitusígena, ansiolítica, antipsicótica, antidepresiva, antiisquémica cerebral, antimigrañosa, en los desórdenes del sueño, en las enfermedades neurodegenerativas, en los desórdenes cognitivos y en la enfermedad de Alzheimer, hipnótica o

anestésica general, en mamíferos, incluido el hombre.


200
175
150
125
100
75
50
25
0
Cuentas
200 100 50 20 50 20 10 80 40 20 10 5 3 80 40 20 10 5 3
Dosis (mg/kg i. p.)
S. Fisiológico
Melatonina
Pentobarbital
Ejemplo 2
Ejemplo 4